

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean NOCTON

Né à Tourteron (Ardennes), le 17 mars 1906
Externe des Hôpitaux de Paris

ÉTATS LEUCÉMOÏDES
ET GRANULIE

Président : M. CLERC, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean NOCTON

Né à Tourteron (Ardennes), le 17 mars 1906
Externe des Hôpitaux de Paris

ÉTATS LEUCÉMOÏDES
ET GRANULIE

Président : M. CLERC, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFNEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCCO Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphil-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

REITERER Histologie
 ZIMMERN Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER . Clinique chirurgicale.

MM.

MOCQUOT Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
 METZGER Clinique obstétricale.
 GUÉNIOT Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
chaire		l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

En témoignage de ma profonde tendresse filiale et de ma grande reconnaissance pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A MA FEMME

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

Qui nous a inspiré ce travail.

Nous le prions ici d'accepter le témoignage de notre gratitude.

En remerciement du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

1927-1928. M. LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

1928-1929. M. LE PROFESSEUR ALGLAVE

1929-1930. M. LE DOCTEUR GUIMBELLOT

1930-1931. M. LE DOCTEUR RAMOND

1931-1932. M. LE PROFESSEUR CLERC

1932. M. LE DOCTEUR PIERRE-PAUL LÉVY

ÉTATS LEUCÉMOÏDES ET GRANULIE

Préambule

Notre maître le Prof. Clerc, ayant eu l'occasion, dans son service, de rencontrer chez un malade, dont l'autopsie démontra qu'il était mort de granulie, une formule sanguine caractérisée essentiellement par l'abondance de formes jeunes de la série blanche, nous a conseillé de rechercher la fréquence de cette réaction sanguine particulière et ensuite de voir quelle valeur il fallait lui attribuer dans les formes aiguës de tuberculose.

Pour fixer la question, nous nous contenterons de rappeler l'observation du dit malade sur laquelle nous allons nous appuyer, ainsi qu'une autre tout à fait semblable, la seule d'ailleurs que nous ayons trouvée dans la littérature.

a) Ce malade était entré dans le service au mois de décembre 1931 ; l'interrogatoire, l'examen et le passé avaient fait songer à la tuberculose (lésions pulmonaires. Pleurésie ancienne). La radiographie avait confirmé cette hypothèse, mais les examens des crachats restèrent constamment négatifs.

En présence d'une température à grandes oscillations, d'un pouls et d'une respiration rapides, et de l'existence d'une grosse rate douloureuse, on envisage le développement possible d'une septicémie. Une hémoculture reste négative. Il n'y avait pas non plus de signes de spécificité, ni d'éthylisme. Devant une pâleur assez accentuée de la face et des extrémités, on décida de faire un examen du sang, qui mit en valeur une anémie importante et une diminution du nombre des leucocytes. La formule leucocytaire allait révéler l'existence, à côté de formes normales de globules blancs, de formes jeunes : myélocytes et métamyélocytes en grand nombre.

Par la suite, on répéta les examens qui ne firent que confirmer les résultats antérieurs. L'anémie semblait stabilisée, ainsi que le taux d'hémoglobine, par contre le pourcentage globulaire variait, la leucopénie était remplacée par une leucocytose légère.

Le malade mourut le 22 janvier et, à l'autopsie pratiquée 24 heures après, on trouva en plus des lésions de broncho-pneumonie tuberculeuse, une multitude de granulations miliaires essaimées dans le foie et dans la rate.

On examina au microscope un frottis de moelle et une parcelle du foie, qui montrèrent la présence de bacilles de Koch. Il s'agissait donc certainement d'une granulie.

b) La seconde observation est rapportée par Marzullo et de Veer, dans l'*American Journal of medical*

Science. Il s'agissait d'un homme qui, depuis trois semaines, toussait et sentait ses forces décroître. La toux s'accompagnait d'une expectoration muco-purulente striée de sang. Les antécédents personnels et familiaux ne présentent rien de particulier. Par contre à l'examen, on trouve des lésions pulmonaires, localisées au sommet droit, confirmées par la radioscopie et la radiographie.

La température est oscillante. En plus des signes pulmonaires, on découvre l'existence d'une grosse rate, nettement palpable. A tout cela s'ajoute de la décoloration des muqueuses.

La numération globulaire révèle une anémie à 2.840.000 globules rouges et une hyperleucocytose à 57.000 globules blancs au premier examen. L'anémie, comme dans le cas précédent, va rester stabilisée au taux indiqué plus haut, l'hyperleucocytose d'abord augmentera, puis redescendra et se transformera en une légère leucopénie. Le pourcentage leucocytaire va, là encore, donner de précieuses indications, puisqu'il révèle une grande quantité de formes jeunes de la série blanche.

Le malade meurt trois semaines après son entrée à l'hôpital. A l'autopsie, on retrouve les lésions du sommet droit, décelées par l'examen clinique et radiologique, et des bacilles de Koch sont trouvés en énorme quantité à l'examen microscopique. De plus, il existe dans le foie et dans la rate des tubercules miliaires.

c) Dans ces deux cas, nous nous trouvons donc en

présence d'une forme aiguë de tuberculose, qui s'accompagne d'une modification importante de la formule sanguine.

Est-il fréquent de rencontrer une telle formule sanguine au cours des formes aiguës de tuberculose ? Quelle importance, jusqu'à maintenant, les auteurs lui ont-ils donnée ? Est-ce une réaction spécifique ?

Telles sont les questions auxquelles nous nous proposons de chercher une réponse.

CHAPITRE PREMIER

Formule hémoleucocytaire au cours de la tuberculose.

Dans un premier paragraphe nous allons passer en revue les travaux sur le retentissement, chez l'animal, de l'infection tuberculeuse sur le sang.

Nous verrons ensuite l'hématologie générale de la tuberculose chronique et de la tuberculose aiguë ; puis les rapports de la tuberculose et de la leucémie et enfin les rapports de la tuberculose avec les états leucémoïdes.

A. — Action de l'infection tuberculeuse sur le sang de l'animal.

On s'est adressé dans ces expériences tout d'abord au lapin et au chien, actuellement on ne se sert plus que de l'animal de choix, le cobaye, chez qui la tuberculose revêt à peu près les mêmes caractères que chez l'homme.

Borrel, en injectant une culture de bacilles de Koch à un lapin, voit apparaître au bout de quelque temps une

leucocytose à polynucléaires intense, puis, en 1900, Achard et Loeper injectent à un chien une culture de bacilles tuberculeux, qui déclanche chez cet animal une légère polynucléose, à laquelle succède une augmentation des mononucléaires.

La même année Dominici examine la rate de trois cobayes tués dix-huit semaines environ après une inoculation sous-cutanée de bacilles de Koch. Le tissu splénique a subi une transformation myéloïde. Cette transformation, si elle est complète, donne naissance à toutes les sortes de cellules jeunes que l'on a coutume de rencontrer dans la réaction myéloïde. Par contre, si elle reste incomplète, on peut ne trouver qu'un type de cellule myéloïde.

Lacapère, à la suite d'expériences sur le lapin, distingue trois périodes : 1^o hypoleucocytose ; 2^o polynucléose ; 3^o mononucléose.

Dominici et Rubens-Duval insistent sur l'intensité de la réaction myéloïde qui accompagne le processus tuberculeux dans la rate des animaux inoculés.

Achard et Weil constatent « l'apparition, chez le « cobaye inoculé, d'une leucocytose faible. La forme « leucocytaire n'a absolument aucune constance, tantôt elle est à polynucléaires, tantôt à mononucléaires. « Quand il y a mononucléose, il existe souvent une « réaction myéloïde. Cette réaction inconstante, souvent larvée, semble être le reflet des réactions similaires des organes hématopoïétiques et de la rate en « particulier ».

Claude et A. Zabry, opérant eux aussi sur le cobaye,

notent une hyperleucocytose avec une augmentation des mononucléaires au détriment des lymphocytes.

Papassis en 1923, dans le service du professeur Bezançon, refait une série de recherches sur le lapin, et il conclue en ces termes : « 1° que le bacille de Koch produit une réaction leucocytaire pendant les différentes phases de la maladie, suivant que l'on introduit dans l'organisme de l'animal en expérimentation des bacilles morts ou vivants, sensibles ou non, en tenant compte de la voie d'inoculation du bacille spécifique ; 2° que cette leucocytose porte sur les mononucléaires surtout pendant la phase évolutive de la maladie et avant son stade terminal. Le chiffre des basophiles est également augmenté ; 3° que cette mononucléose disparaît à la période terminale de la maladie remplacée, par de la polynucléose. »

Tous les auteurs sont donc d'accord pour trouver que, chez l'animal, l'infection tuberculeuse déclenche dans le sang une mononucléose. Cette mononucléose serait, le plus souvent, caractérisée par une augmentation des moyens et des grands mononucléaires, et une diminution des lymphocytes. Il semble que la polynucléose soit en rapport direct avec une infection secondaire, qui, très souvent, s'ajoute à l'infection spécifique. Enfin le bacille de Koch lèse les organes hématopoïétiques et, en particulier, la rate ; cela d'une façon plus ou moins intense ; l'apparition dans le sang de cellules myéloïdes n'est pas non plus constante. Il n'en est pas moins vrai que, dans certaines conditions, ces cellules peuvent être lancées dans la circula-

tion en plus ou moins grande quantité. Donc variation qualitative et quantitative du nombre des leucocytes.

B. — Hématologie générale dans la tuberculose chronique et aiguë.

1^o DANS LA TUBERCULOSE CHRONIQUE.

a) Quel va être l'effet de l'infection tuberculeuse sur les *globules rouges* ? Le plus souvent la tuberculose déclenche de l'anémie, soit légère et seulement décelable par la numération globulaire, soit assez intense pour retentir sur l'état général et être diagnostiquée cliniquement. Il est bien certain aussi que cette anémie sera d'autant plus intense que la maladie se prolonge. On a bien signalé quelques cas de polyglobulies, mais, en fait, c'est là une manifestation assez rare. Parallèlement à cette diminution du nombre des globules rouges, on constate un appauvrissement en hémoglobine qui est parfois très intense. Cependant toute règle a ses exceptions et chez un tuberculeux avéré, on peut trouver un nombre de globules rouges et un taux d'hémoglobine sensiblement normaux.

b) Nous avons vu, en ce qui concerne les *leucocytes*, que chez l'animal il y avait de la mononucléose et cela d'une façon à peu près constante. Cette mononucléose, nous allons voir qu'elle existe aussi chez l'homme. Voici, relatée très succinctement, ce que révèle la formule leucocytaire.

Pavillard en 1900 dans sa thèse, trouve qu'il y a une

augmentation du nombre total des globules blancs, la leucocytose est proportionnelle au degré d'intoxication, elle augmente lorsque les symptômes s'accroissent et elle diminue lorsqu'ils s'amendent. Cette multiplication des leucocytes porte surtout sur les polynucléaires. Par conséquent pour Pavillard il y aurait surtout de la polynucléose.

Halbron semble, du moins en partie, être de cet avis puisqu'après avoir passé en revue les travaux antérieurs, il arrive à cette conclusion que : « s'il y a une augmentation relative des grands mononucléaires, il y a aussi polynucléose ». Il ne semble pas cependant que cette polynucléose soit le fait de la tuberculose, elle est plus facilement explicable par l'existence d'une infection surajoutée, c'est ce qui explique qu'elle soit si fréquente à la période terminale des tuberculoses chroniques. Au point de vue quantitatif, il existe le plus souvent de la leucopénie, qui peut faire parfois place, mais cependant assez rarement, à de la leucocytose.

Les auteurs américains tels que : Blacfan, Cunningham, Durel et Hamils, qui se sont livrés à des recherches approfondies sur l'action de la tuberculose chronique sur le sang, constatent que, en règle générale, il y a de la mononucléose.

C'est aussi l'avis de Brion, de Lausanne, qui ajoute : « que, souvent, dans les formes exsudatives et « productives », la leucocytose fait place à de la leucopénie. Une anémie marquée n'apparaît que dans les formes exsudatives. »

Rogers n'envisage l'examen du sang qu'en tant qu'il est utile pour le diagnostic et pour le pronostic. Pour lui il existe toujours de la mononucléose et, quand il y a prédominance des monocytes sur les lymphocytes, il y a des lésions tuberculeuses. D'autre part, la prédominance des lymphocytes indique pour Krauvoff que l'on est en présence d'une forme favorable.

D'Ollnitz distingue la tuberculose ouverte et la tuberculose fermée : dans l'une il y aurait hyperleucocytose avec une polynucléose modérée et dans l'autre une hyperleucocytose plus accentuée. Tixier déclare qu'il y a soit un nombre normal de globules blancs, soit un abaissement. Il note simplement dans tous les cas une anémie considérable. Enfin Bezançon et de Jong distinguent trois stades : 1^o polynucléose ; 2^o mononucléose ; 3^o éosinophilie. Cette dernière étant persistante et s'accroissant même quand la température revient à la normale.

Il semble donc que l'on puisse conclure : dans la tuberculose chronique, il existe presque toujours de l'anémie, à laquelle s'ajoutent des modifications de l'équilibre leucocytaire, à savoir : leucopénie en général, plus rarement leucocytose avec augmentation des moyens et des grands mononucléaires, au détriment surtout des lymphocytes, et, pour Bezançon et de Jong, éosinophilie persistante. La polynucléose, quand elle existe, est surtout en rapport avec une infection secondaire. Donc formule, en général, assez typique, susceptible éventuellement, dans les cas douteux, d'aider au diagnostic.

2^o DANS LA TUBERCULOSE AIGUE.

a) La tuberculose aiguë va exercer une action beaucoup plus constante que la tuberculose chronique sur la genèse des *globules rouges*. En règle générale, l'anémie est toujours appréciable cliniquement, et exceptionnellement, il est vrai, elle est si intense, qu'elle revêt l'aspect d'une anémie pernicieuse ; ce qui, d'ailleurs, peut donner lieu à des erreurs de diagnostic. On trouve en quantité notable dans la littérature des observations où la tuberculose s'accompagne d'un tel syndrome. Marcel Labbé et Agasse-Lafont, par exemple, en ont observé 40 cas. « La tuberculose et la déglobulisation ont évolué simultanément, la première expliquant le développement de la seconde ; car les lésions de tuberculose étaient antérieures au développement de l'anémie pernicieuse ». Pater et Rivet rapportent aussi une observation dans laquelle une déglobulisation grave avait été déclanchée par une tuberculose généralisée. Pour notre maître, le Professeur Clerc, il y a presque toujours, dans la granulie et dans les autres formes aiguës de tuberculoses, une anémie importante. Faure-Beaulieu note qu'en plus de ladite anémie il y a diminution intense et précoce du taux de l'hémoglobine, mais sans altération globulaire. C'est la conclusion à laquelle arrive Nanta au bout de sa remarquable étude. De même, dans les cas de Pissavy, Bernard et Salmon il s'agissait d'une bacillaire qui fit une anémie pernicieuse. Certains

auteurs allemands ont soutenu que cette dernière, accompagnant la tuberculose aiguë, était une pseudo-anémie déclanchée par une intoxication intestinale due au bacille de Koch. Enfin dans les deux observations que nous rapportons la numération globulaire a mis en évidence un abaissement important du nombre des hématies qui avait été pressenti à l'examen clinique général.

b) En ce qui concerne les *globules blancs*, les modifications de l'équilibre leucocytaire vont-elles se faire dans le même sens que dans la tuberculose chronique ? En général la mononucléose fait place à la lymphocytose.

Cependant, si l'on examine d'un peu près les résultats trouvés, il y a loin d'y avoir unanimité. En effet certains auteurs soutiennent que très souvent la formule sanguine est normale, c'est l'avis notamment de Faure-Beaulieu ; Halbron est moins affirmatif : pour lui cette formule normale se rencontre, mais dans certains cas il existe de la leucopénie ; c'est aussi l'avis de Bécart : « La leucopénie s'accompagnant de lymphocytose est fortement en faveur de l'origine tuberculeuse ». Naegeli, qui a fait des recherches approfondies et s'est livré à un examen critique très serré arrive aux mêmes conclusions, à savoir : souvent formule normale, mais quelquefois leucopénie. Par contre Duperrié pense au contraire qu'il y a augmentation des mononucléaires, leucocytose moyenne avec lymphocytose accentuée.

Par conséquent, en ce qui concerne les *globules*

rouges, il semble que l'on puisse donner comme formule hématologique : anémie parfois intense, existant toujours à des degrés divers, s'accompagnant d'une diminution correspondante du taux de l'hémoglobine et en ce qui concerne les *globules blancs* : leucopénie avec lymphocytose. Mais il ne faut pas perdre de vue que parfois la leucopénie peut faire place à de la leucocytose et qu'enfin la formule sanguine peut être subnormale et même dans quelques cas normale.

Il y a donc aussi bien dans les formes chroniques que dans les manifestations aiguës de la tuberculose des réactions sanguines propres aussi bien aux premières qu'aux secondes. Ces faits ne sont pas particuliers à la tuberculose, ils rentrent en effet dans le cadre des réactions générales du sang au cours d'une infection soit chronique, soit aiguë. Cependant dans certaines conditions le sang va prendre les caractères du sang leucémique. Ceci nous conduit maintenant à envisager les rapports de la leucémie myéloïde et de la tuberculose.

CHAPITRE II

Rapports de la leucémie avec la tuberculose.

A. — Tuberculose chronique.

Il y a, dans certaines conditions, adjonction à la tuberculose de la leucémie ; parfois, comme nous le verrons par la suite, cette dernière précède la tuberculose, dans quelques cas enfin elles semblent évoluer chacune séparément. Elsner et Groat rapportent un cas où il y avait association des deux maladies, et ils ajoutent à leur observation personnelle une seconde qu'ils empruntent à Stirling. Hirschfeld, chez un malade ayant une leucémie aiguë, a trouvé une énorme quantité de bacilles acido-résistants dans les ganglions alors qu'il n'existait absolument pas de lésions histologiques de tuberculose. Jousset, sur 7 cas de leucémie myéloïde, a trouvé deux fois la bacillose. Un auteur américain, Sussman, dans un travail très complet, rapporte un assez grand nombre de cas où tuberculose et leucémie coexistaient. Il s'efforce de savoir, par rapport à la première, à quel moment la seconde est survenue, et

cela pour essayer de voir quelles sont les conditions d'apparition d'un sang leucémique chez un tuberculeux, ou d'une tuberculose chez un leucémique. Nous verrons d'ailleurs dans la suite à quelles conclusions il va aboutir. Halbron, lui aussi, rapporte quelques observations semblables aux précédentes. Après lui, Nanta va reprendre les recherches, il cite notamment, en plus d'observations personnelles, celles de Muller et Grossman, Letulle et Halbron, Méry et Weil-Hallé, Stratman. Il y a donc parfois association des deux affections. Nous verrons plus loin comment on doit interpréter les faits.

En est-il de même dans la tuberculose aiguë ?

B. — Tuberculose aiguë.

C'est encore au travail de Nanta, que nous allons nous adresser. L'auteur cite une observation personnelle dans laquelle il nous montre un malade atteint de leucémie myéloïde et chez qui, à l'autopsie, en plus de lésions anciennes de tuberculose, on trouve des lésions récentes de granulie. Il reproduit ensuite un cas qu'il emprunte à Bezançon et Weil où il y avait également coexistence d'une bacillose duriennne et d'une leucémie myéloïde, en plus il s'y ajoutait une tuberculose granulique du poumon. Il cite encore des cas qu'il emprunte à Hirschfeld et Tobias, Jünger Lichtheim. Dans toute cette série d'observations il a adopté la formule de leucémie paratuberculeuse. Dans une autre série composée de cas rapportés à Quincke, Schmidt,

Dock, Sabrazès, il parle de tuberculose post-leucémique. Il reste bien entendu qu'il s'agit de tuberculose miliaire. Wiechman, en 1922, rapporte un cas semblable à ceux que nous venons de citer, de même que Rivet. Quentin a eu l'occasion de soigner un malade chez qui la clinique et l'hématologie montrèrent l'existence d'une leucémie, or quelques jours avant sa mort, apparurent des signes qui faisaient penser à une granulie (cyanose, dyspnée intense) ; dans les antécédents familiaux, on retrouvait des parents morts de tuberculose. Le malade était sujet lui-même à des bronchites à répétition. Cependant comme il n'y eut pas d'autopsie, nous n'insisterons pas sur ce cas. Il est donc certain que les deux affections peuvent se rencontrer en même temps chez un même malade. De quelle nature va être cette association ?

C. — Discussion des faits.

Bien que, par rapport au nombre de tuberculeux, on doive considérer que les cas précédents restent exceptionnels, ils méritent cependant que l'on s'y arrête quelque peu. Rappelons que, chez les leucémiques, au *point de vue quantitatif*, il y a hyperleucocytose, parfois très accentuée et qu'au *point de vue qualitatif*, à côté des éléments normaux du sang, on constate l'existence d'éléments anormaux : myélocytes, promyélocytes, myéloblastes, cellules primordiales, cellules de Türk, de Rieder, plasmazellen et même hémohistioblastes. Ce qui caractérise parfois aussi la

formule sanguine, c'est la taille des leucocytes ; on note, comme l'indique Bécart ; « une inégalité de taille des différents éléments, que l'on pourrait appeler de l'anisoleucocytose ». L'association considérée peut être envisagée sous divers aspects. Tantôt il y a coexistence des deux affections, tantôt une relation de cause à effet s'établit : l'une se compliquant de l'autre.

α) COEXISTENCE D'UNE TUBERCULOSE ET D'UNE LEUCÉMIE.

Pour Sussman, qui, dans ses conclusions, s'appuie sur un grand nombre de cas : « la bacillose est trouvée rarement en combinaison avec l'une ou avec l'autre forme de leucémie soit myéloïde, soit lymphoïde. Quand il y a association la tuberculose se rencontre aussi bien dans l'une que dans l'autre. Elle est six fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

« Quand il y a coexistence des deux, il y a tendance à ce que le nombre total des leucocytes s'abaisse et que la rate et les ganglions diminuent de volume. « Cet antagonisme est probablement dû à l'excès de mielio-albumine et à l'augmentation du pouvoir phagocytaire du sang. » C'est aussi l'avis de Monckeberg, qui pense que la tuberculose peut altérer la réaction leucémique, de telle façon que, à l'autopsie, on ne peut retrouver d'autres caractères de la leucémie. Halbron exprime une opinion semblable. Il déclare notamment : « L'adjonction de la tuberculose à la leucémie modifie, dans beaucoup de cas, la composition du sang leucémique. » On cite un cas de

tuberculose miliaire qui « fit disparaître, dit-il, les caractères leucémiques du sang » et il conclut en disant que, dans le plus grand nombre de cas, l'aspect des diverses variétés leucocytaires présente des altérations de dégénérescence cellulaire. C'est aussi l'opinion de Nanta, pour qui la réaction myéloïde, dans quelques cas, rétrocède et disparaît même devant l'acuité de l'infection.

Par conséquent, dans certains cas les deux affections coexistent, mais la tuberculose prendrait, pour ainsi dire, le pas, sur la leucémie, en altérant et en faisant parfois même disparaître les caractères du sang leucémique.

b) LA LEUCÉMIE SE COMPLIQUE D'UNE TUBERCULOSE.

Comme le dit si justement Sussman : « La tuberculose peut être considérée comme une infection « secondaire terminale. Elle peut être réactivée par « une leucémie. Cette dernière forme est la plus fréquente ». Nanta confirme cette opinion : « Les relations, dit-il, entre la tuberculose et la leucémie sont « mises en évidence dans quelques cas par une poussée « de granulie qui vient la compliquer et qui atteint les « organes hématopoïétiques à peu après uniquement ». Ici donc la tuberculose peut n'être qu'une complication, comme cela se voit dans un grand nombre d'infections ou de cachexies. Mais parfois elle peut être torpide et comme réactivée,

c) LA TUBERCULOSE SE COMPLIQUE D'UNE LEUCÉMIE.

I. — *Dans quelles circonstances.*

1^o *Leucémie myéloïde.* — Les observations sont assez peu nombreuses. Nanta en rapporte 10 qu'il emprunte à divers auteurs. Sussman en ajoute encore quelques-unes. Il s'agit en général de tuberculose chronique. Wiechman par contre a trouvé quelques cas de bacillozes miliaires compliquées de leucémie myéloïde.

2^o *Leucémie lymphoïde.* — Nous n'en avons pas trouvé d'exemple.

3^o *Leucémie aiguë.* — En ce qui concerne cette dernière, nous avons trouvé un cas rapporté par Pissavy, Bernard et Salmon.

II. — *Relations étiologiques de la leucémie
et de la tuberculose.*

Pour Nanta, la tuberculose ganglionnaire atténuée peut déterminer une hyperplasie myéloïde qui reproduit le syndrome de la leucémie myéloïde. E. Wiechman pense que la tuberculose miliaire a lésé assez profondément le tissu hématopoïétique pour déclancher une myéloblastose secondaire. Enfin Pissavy, Bernard et Salmon sont d'avis que la tuberculose peut déclancher une leucémie aiguë. Il est possible aussi que dans certaines conditions un état tuberculeux crée un terrain favorable à son développement soit qu'il y ait

une sensibilité particulière de l'individu, soit qu'il fut dans des conditions telles qu'il y ait apparition d'un sang leucémique.

CONCLUSION.

L'étiologie de la leucémie myéloïde n'est pas une, puisque les modalités de son apparition sont éminemment variables. La tuberculose peut-elle jouer un rôle déchainant direct ? C'est l'avis de P.-E. Weil et de Costes : « A une leucémie, cliniquement et anatomiquement prouvée, s'associent, disent-ils, des lésions « anciennes de bacillose soit pulmonaire, soit ganglionnaire. La leucémie se constituerait alors par réaction « hyperplasique des organes hématopoiétiques à l' intoxication tuberculinique, partie de ses foyers, ou née « sur place, d'une tubercularisation torpide du système hématopoiétique lui-même. Leucémie en général chronique, dont la combinaison avec la tuberculose est démontrée par l'autopsie, vérifiée par l'existence d'une éruption granulique avec présence « de bacilles acido-résistants. »

Il ne semble pas cependant que cette hypothèse puisse être généralisée, car il est bien démontré que tous les leucémiques ne sont pas des tuberculeux et d'autre part l'inoculation de rate leucémique à des cobayes n'a pas toujours, chez ces animaux, déclenché une bacillose. Et quand le fait se produit, il semblerait que, dans bien des cas, il y ait tubercularisation

des organes hématopoïétiques : encore cette dernière est-elle aussi assez inconstante.

Dans les cas précédents, une modification qualitative extrême s'ajoutait à la modification quantitative. Cette dernière, moins accentuée, peut-elle servir de transition pour ainsi dire, entre la réaction banale et la réaction leucémique ? C'est ce que nous allons envisager maintenant à propos des états dits leucémoïdes.

CHAPITRE III

Tuberculose et états leucémoïdes.

A. — Notions générales.

Ce terme d'*état leucémoïde* est, nous le reconnaissons, tout à fait conventionnel. Nous le garderons à cause de sa commodité. Quelle définition pouvons-nous en donner et comment les auteurs l'ont-ils décrit ? Nous avons vu précédemment les caractères du sang leucémique et les caractéristiques générales de la réaction quantitative banale. Cette forme intermédiaire Lemaire, de Louvain, l'a fait appeler l'état *leucémoïde* et le professeur Clerc, l'*état lymphadénoïde aigu*. On peut en rapprocher la *leucanémie* d'Arneth et Leube, « c'est, disent-ils, un état du sang « qui n'est ni de la leucémie, ni de l'anémie perniciieuse, mais qui est l'un et l'autre à la fois ». Cette définition fut donnée, par ces deux auteurs, à la suite de l'observation d'une maladie infectieuse aiguë avec présence de myélocytes. Beaucoup d'auteurs ont trouvé ce terme impropre et considèrent que ce syndrome rentre dans les formules hématologiques soit des maladies infectieuses, soit des anémies, soit des leu-

cémies. Ce tableau leucocytaire, établi à propos des maladies infectieuses, correspond plus particulièrement à ce que Lemaire, de Louvain, a appelé : *état leucémoïde*. « C'est, dit-il, un syndrome hématologique dont l'image éveille dans l'esprit l'idée d'une leucoblastose subleucémique ou aleucémique. Il y a apparition, dans le sang, d'un pourcentage élevé de myélocytes et même de myéloblastes ; à tout cela s'ajoute de l'anémie. Cet état leucémoïde est déclenché par une infection quelconque, il peut dans certains cas coïncider avec l'infection. Les états leucémoïdes et les états leucémiques sont unifiés avec cette seule différence que dans les uns les troubles sont réparables et dans les autres ils ne se réparent pas ». Il y aurait donc une parenté étroite entre la leucémie et ce que Lemaire appelle les formes leucémoïdes. Le professeur Clerc préfère appeler ces dernières des états lymphadénoïdes aigus ou *lymphadénoses* et il ajoute : « en tenant compte du type cellulaire de la réaction sanguine, nous les subdiviserons en lymphoses, myéloses, leucoblastoses, en réservant les titres correspondants de lymphadénomatoses, myéломatoses aux processus d'hyperplasie maligne, rentrant dans la lymphadénose propre ».

Nous avons vu ci-dessus les caractères de la myélose. Dans d'autres cas, on se trouve en présence d'une *lymphose* ou *état leucémoïde lymphocytaire* (Lemaire) ; c'est un syndrome hématologique caractérisé par l'apparition dans le sang d'une formule leucocytaire contenant un pourcentage élevé de lymphocytes, s'ac-

compagnant d'un syndrome clinique aigu. Par conséquent, états aigus qui apparaissent en général chez des sujets jeunes.

Il nous reste à dire quelques mots d'une troisième forme : les *leucoblastoses*. Ici la réaction est beaucoup moins pure et les cellules primordiales sont mêlées aux myélocytes et aux lymphocytes (1).

B. — Formes cliniques.

Quelles sont les affections dans lesquelles nous allons pouvoir trouver ces états léucémoïdes ?

a) MYÉLOSES.

1° *Etats léucémoïdes habituels au cours de maladies connues.*

La maladie infectieuse aiguë, dans laquelle on rencontre d'une façon presque constante une réaction myéloïde, est la *variolo*. Il faut attendre le remarquable travail de P.-E. Weil (1900) pour avoir une idée d'ensemble sur la question. Courmont et Montargard, dans une communication à la Société de Biologie, avaient trouvé chez les varioleux toujours une hyperleucocytose avec mononucléose. Carrieu et Serries notent à tous les stades de la maladie la présence de myélocytes et dans la forme hémorragique

1. Pour la description générale de ces états leucémoïdes, voir Clerc (*loc. cit.*).

des hématies nucléées. Toutefois P.-E. Weil avait formulé les conclusions les plus complètes, à savoir qu'il y a des hématies nucléées, une leucocytose avec myélocytes éosinophiles, basophiles, neutrophiles, des cellules de Türck et des plasmagellen et cela, dans tous les cas. La réaction à myélocytes est également étudiée, plus récemment, par Sabrazès et Mathias. Ces derniers admettent que : « il existe dans la variole une poussée sanguine de myelohémogonies, de myéloblastes, de cellules d'irritation de Türck, de myélocytes et une monocytose vraie avec lymphocytose et afflux d'hématies nucléées. » Ainsi cette variété leucémoïde est par conséquent constante dans la variole. Par contre elle est occasionnelle dans beaucoup d'autres maladies infectieuses.

2^o *Etats leucémoïdes occasionnels dans d'autres maladies.*

On les a signalés dans la *Spirochétose* (Bessemans et Lambin), dans la *Grippe* (Rieder), dans le *Rhumatisme articulaire aigu* (Bos et Carrieu, Mac Kay), dans la *Varicelle* (Roger et Weil, Weil et Roubier, etc.). Dans les *Angines* Naegeli insiste sur la réaction à myélocytes. Pour lui il y a réaction du tissu myéloïde et présence de myélocytes en grand nombre. D'autre part il signale encore que, très souvent, des malades, qui entrent à l'hôpital avec le diagnostic : angine, ont dans leur sang une réaction que l'on peut appeler *myélose aiguë typique*. Ce sont en général des angines graves à allures nécrotiques, mais pas toujours.

Lemaire partage lui aussi ce point de vue en ce qui concerne les angines nécrotiques. Enfin on peut rencontrer ces myéloses dans la diphtérie, la scarlatine, la pneumonie et dans les *endocardites malignes*.

3° *Etats leucémoïdes au cours des septicémies
déterminées ou non.*

1. *Septicémies à germes déterminés.* — Ces états ont été rencontrés dans la *fièvre typhoïde*. Pour Naegeli, les myélocytes apparaissent en grand nombre au décours de la maladie ; dans la *staphylococcémie* (Ribadeau-Dumas).

2. *Septicémies à germes indéterminés.* — Pour Vladimir Jedlicka il existerait une réaction agranulocytaire, ou myélocytaire ou promyélocytaire et parfois même myéloblastique. Krumbaar, Decastelle, Sternberg, Naegeli, Lemaire citent des cas de septicémies à germes indéterminés et s'accompagnant d'une réaction à myélocytes. Enfin le professeur Clerc signale après avoir pris connaissance des observations de Morawitz, Simon, Teeter, que, au cours d'états infectieux divers (*endocardites infectieuses, angine, infections cryptogénétiques*) à évolution maligne, on peut observer une leucocytose supérieure à 20.000, avec une formule sanguine polymorphe où les myélocytes granuleux entrent dans une proportion supérieure à 10 % (avec de plus ou moins nombreux normoblastes) généralement il coexiste une anémie plus ou moins intense.

b) LES LYMPHOSES.

1. Une mention spéciale doit être réservée à certaines angines graves non diphtériques, dont l'évolution hyperthermique amène rapidement la mort par adynamie. La formule sanguine est remarquable car les polynucléaires se raréfient et l'hyperlymphocytose atteint 80 et jusqu'à 94 % (les lymphocytes de grande taille et les formes jeunes restant prédominants) avec une leucopénie accentuée, au point que le chiffre total des éléments blancs tombe à 1.000 et même 600 par millimètre cube. Les auteurs allemands supposant que ces modifications correspondent surtout à la destruction ou à la disparition des cellules granuleuses, lui ont donné le nom de *angina agranulocytica*.

Dans ces cas, on ne peut songer à la leucoblastomatose, car ni la moelle, ni les organes hématopoïétiques n'offrent de prolifération, embryonnaire ou non, il y a même absence, dans la moelle, de myélocytes granuleux et de myéloblastes.

2. Dans d'autres cas, les symptômes relèvent d'une septicémie hémorragique grave, avec anémie accentuée, là encore l'autopsie ne montre aucune lésion capable d'expliquer les modifications hématiques ; celles-ci consistent en une leucopénie inférieure à 1.000, avec lymphocytémie (88 à 96 %) sans diminution des hématoblastes, comme s'il s'agissait encore d'un processus destructif.

3. Certains états infectieux (endocardites aiguës, piqûre anatomique, infections cryptogénétiques) s'accompagnent d'une lymphocytémie accentuée (60 et même 90 %) avec hyperleucocytose de 15 à 30.000, pouvant même atteindre exceptionnellement 82.000 (Lüdke). Malgré la gravité des symptômes la guérison serait possible.

4. *Lymphadénoses aiguës bénignes*. — C'est une affection curieuse entrevue par Naegeli-Türk, décrite surtout en Amérique par Cabot, Morse, etc..., qui se rapproche cliniquement de la fièvre ganglionnaire des anciens auteurs. Il s'agit de jeunes sujets chez lesquels se développent les signes d'une amygdalite aiguë, avec fièvre modérée, mais avec hypertrophie nette des ganglions lymphatiques, et parfois de la rate. L'examen du sang montre l'absence d'anémie, un taux leucocytaire très variable allant de 3.000 à 25.000 environ, avec une lymphocytose accentuée variant de 60 à 92 % et présence possible de quelques éléments primordiaux atypiques. La maladie suit une marche essentiellement bénigne et la guérison survient en quelques jours, au maximum en quelques semaines. L'examen des ganglions, recueillis par biopsie, montre une très forte hyperplasie avec tendance à la disparition des follicules (Clerc).

Il faut en rapprocher l'*angine à monocytes* décrite par les auteurs allemands, qui a une allure subaiguë et qui est d'un pronostic favorable.

c) LES LEUCOBLASTOSES.

Ces dernières se rencontrent dans des cas très divers. Les unes touchent à la leucémie aiguë, les autres à certaines affections graves. D'autres enfin s'associent au syndrome agranulocytaire. Dans certains cas en effet, comme l'ont montré Aubertin et Lévy, la moelle ne produit plus d'éléments granuleux, mais des éléments immaturés pour se défendre contre l'agent vulnérant, l'agranulocytose alors doit être considérée comme un syndrome. D'autre part, parfois on pourrait hésiter entre une agranulocytose proprement dite et une *leucémie aiguë*, surtout quand cette dernière s'accompagne de leucopénie, ou tout au moins d'hypo-leucocytose, comme quelques cas en ont été rapportés.

C. — Signification pronostique générale.

Tous ces cas ont une sanction commune, à savoir l'extrême gravité du pronostic, tout au moins quand il s'agit d'infections aiguës (nous ferons cependant une exception en ce qui concerne l'angine à monocytes dont l'allure est subaiguë).

D. — Tuberculose.

C'est dans ce chapitre des états leucémoïdes que rentrent les cas que nous avons signalés au début de ce travail et qui méritent la discussion. Nous en résume-

rons les principaux caractères, renvoyant le lecteur aux protocoles complets annexés à notre travail.

1^o OBSERVATION PERSONNELLE.

L'*examen clinique général*, dès l'entrée du malade à l'hôpital, fait penser à une infection grave. On soulève l'hypothèse d'une tuberculose, mais rien ne vient confirmer ce diagnostic. Une hémoculture négative écarte l'idée d'une septicémie à germe connu ; enfin dans les heures qui ont précédé la mort, il apparaît du purpura. Or, que montre l'*autopsie* : un début de fonte caséreuse dans quelques points des sommets pulmonaires, ailleurs des lésions de broncho-pneumonie tuberculeuse, dans le foie et dans la rate des tubercules miliaires vérifiés microscopiquement. Il n'existe pas d'adénopathie importante et sur une parcelle de foie on trouve à l'examen microscopique, dans les nodules, des bacilles de Koch. On avait fait, chez ce malade, à cause d'une pâleur particulièrement accentuée, un *examen du sang* : temps de saignement et de coagulation normaux, signe du lacet négatif. Il existait : 1^o une anémie importante : le nombre des globules rouges oscille en effet entre 1.925.000 et 1.285.000, le taux de l'hémoglobine reste aux environs de 40 % ; 2^o une leucopénie, qui va faire place à une légère leucocytose et, fait remarquable, il existe en notable proportion des myéloblastes. Fait important, il n'existait du côté des organes hémopoïétiques (rate, ganglions, etc.) aucune réaction microscopique visible.

Seule la moelle, un peu rouge, présentait, microscopiquement, une réaction leucoplastique analogue à celle du sang.

2^o OBSERVATION.

En ce qui concerne le cas rapporté par Marpullo et de Veer, c'est un peu différent. Que révèle l'*examen clinique* ? Que l'on se trouve probablement en face d'un tuberculeux (toux s'accompagnant d'une expectoration muco-purulente striée de sang, asthénie, anorexie). La radiologie ne fait que confirmer cette hypothèse, mais les examens de crachats restent constamment négatifs. L'*autopsie* révèle une pneumonie du lobe supérieur droit avec, à l'examen microscopique, une quantité énorme de bacilles de Koch. De plus, il existe sur la rate et sur le foie un nombre considérable de granulations miliaires. A l'*examen du sang* on trouve : une anémie importante puisqu'il n'y a que 2.840.000 globules rouges avec un taux d'hémoglobine à 40 % en moyenne. Il y a en plus une hyperleucocytose importante puisqu'elle atteint 65.000 globules blancs et il existe des myélocytes et des myéloblastes.

Il s'agissait dans les deux cas de granulie s'accompagnant d'un état leucémoïde particulier, puisqu'il existait une myéloblastose importante, signe d'un processus aigu et malin.

Discussion pathogénique et nosographique.

a) *Les auteurs américains* les ont longuement discutés, mais s'ils posent le problème, ils en montrent

toute la difficulté. « 1° Le malade a-t-il une leucémie myéloïde, et la tuberculose n'est-elle seulement qu'une complication ? Celle-ci a-t-elle lésé le système hémato-poïétique à tel point que l'on voit apparaître dans le sang une formule de leucémie myéloïde ? » Pour eux l'opinion répandue est que la bacilliose est, en quelque sorte, superposée à la leucémie et qu'elle ne devient active que dès que cette dernière a mis le corps en état de moindre résistance. Ils ajoutent : « que la conception moderne du tissu hémato-poïétique comme un système, laisse croire que les tissus peuvent répondre dans certaines conditions à une infection quelconque en fabriquant du sang leucémique. » Nanta avait déjà émis l'hypothèse, à savoir : que la tuberculose, tout comme la variole, pouvait déclancher, dans certaines conditions, un état leucémoïde, et Marzullo et de Veer, concluent dans le même sens : pour eux, la tuberculose, dans le cas qu'ils présentent, l'a fait apparaître.

b) Nous admettons des conclusions semblables en ce qui concerne *notre propre observation*.

Était-ce une leucémie aiguë ? On pourrait se le demander à juste titre. Mais contre cette hypothèse plaide l'absence de phénomènes cliniques (gros ganglions, grosse rate, état scorbutique, etc). Le temps de saignement et le temps de coagulation étaient normaux et cependant il y avait quelques troubles de la crase sanguine, comme le prouve l'apparition de purpura, la veille de la mort du malade.

D'autre part, à l'autopsie comme du vivant du malade, on ne trouva pas de réaction visible des organes hématopoïétiques, il n'y avait pas non plus de ganglions apparents, et pourtant la moelle osseuse était en prolifération et au point de vue hématologique la formule sanguine se rapprochait nettement de celle de la leucémie aiguë.

3^o CONCLUSION.

Les deux cas sont connexes, car ils concernent, tous deux, des formes tuberculeuses granuliques. Au point de vue théorique, on peut admettre l'existence d'une infection grave ayant déterminé une réaction des organes hématopoïétiques, limitée quant à ses manifestations extérieures. Dans les deux cas cette réaction s'est faite suivant le type leucoblastique. Toutefois dans l'observation américaine, la formule sanguine s'est montrée plus bigarrée, et l'hyperleucocytose plus accentuée virant vers la leucémie, au moins par alternatives, évoquant même, au besoin, une poussée aiguë au cours d'une leucémie myéloïde.

Dans la nôtre au contraire l'état est demeuré leucémoïde, et le nombre de globules blancs par millimètre cube passe de 4.800 à 1.600, puis à 800 et pourtant, vu la réaction quantitative, l'idée d'une leucémie aiguë sans hyperleucocytose ne pouvait être éliminée. Sans doute nous croyons plus à l'action directe de la tuberculose qu'à une association fortuite. Mais cette influence est-

elle nécessairement spécifique ? Il semble plutôt s'agir de faits isolés et exceptionnels destinés à rentrer dans le cadre des réactions générales du système hématopoïétique sous des influences toxi-infectieuses diverses.

CHAPITRE IV

Conclusion générale.

Les réactions leucocytaires observées chez le malade tuberculeux peuvent se classer en trois groupes :

1° *Une réaction leucocytaire* relativement banale au cours de la tuberculose soit aiguë, soit chronique et dont les caractères, tantôt à type de polynucléose, tantôt de mononucléose, soit même d'éosinophilie transitoire ne présentent rien de spécifique et ne diffèrent pas sensiblement de ce que l'on peut observer au cours des diverses affections chroniques ou aiguës.

2° *L'association de la leucémie véritable et de la tuberculose*, qu'il y ait soit coexistence, soit complication, soit effet spécifique (cette hypothèse a reçu l'appui d'hématologistes distingués), soulève le problème de l'étiologie de la leucémie elle-même.

3° *Etat leucémoïde associé à la granulie*. Dans les deux cas que nous rapportons et qui sont, croyons-nous, les seuls connus, la réaction embryonnaire était importante, aussi doivent-ils être rangés provisoirement dans

les leucoblastoses aiguës. Ils participent à toute la difficulté de l'interprétation de pareils états, qu'il est parfois bien difficile, à la limite, de séparer d'une leucémie aiguë, sans réactions extérieures typiques.

De toutes façons le rôle déchaînant de la tuberculose en la circonstance ne paraît pas spécifique étant donné que d'autres états aigus infectieux ou toxiques peuvent présenter une semblable formule sanguine. Encore les états considérés représentent-ils une partie d'un chapitre encore très complexe et leur nosographie ne peut-elle être que provisoire.

Vu : le Doyen, ROUSSY. Vu : le Président de la thèse, CLERC.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

Observations.

OBSERVATION I

F... Jules, âgé de 27 ans, peintre, entre dans le service du professeur Clerc à l'hôpital Lariboisière, le 30 décembre 1931.

Le début des troubles remonte au mois d'octobre 1931. Depuis cette époque, il se sent très fatigué et s'essouffle rapidement.

A ces deux signes s'ajoutent l'anorexie, la pâleur, des sueurs nocturnes.

Le 9 décembre 1931 le malade se sent fiévreux. Température vespérale 38°5. Le matin température normale.

Vers le 20 décembre est apparu un point de côté dans l'hypochondre gauche, point de côté tenace avec paroxysmes souvent nocturnes, réveillant le malade. Il reste entre temps assez douloureux.

Quelques jours avant son entrée à l'hôpital, le malade a des nausées et parfois même un vomissement.

Les troubles vont d'ailleurs en s'aggravant jusqu'au 30 décembre.

Antécédents :

Il aurait eu, en 1929, une pleurésie droite, dont il a eu beaucoup de mal à se remettre complètement. En effet, au mois d'août 1931, il passe à la radioscopie : le sommet du poumon droit

paraît assez suspect pour que l'on fasse un examen de crachats, qui reste négatif.

Antécédents familiaux : une femme et un enfant en bonne santé.

Examen :

Le malade est assis dans son lit, en proie à une dyspnée assez vive, il a beaucoup maigri, dit-il. Ce qui frappe, c'est la pâleur, pâleur de la face et des extrémités.

On note du subictère des conjonctives.

L'examen du foie est négatif.

Par contre la *rate* est augmentée de volume, elle est facilement palpable. Toute la région splénique est douloureuse.

Les bruits du cœur sont normaux, quoique un peu assourdis.

La *tension artérielle* est de 10-4.

Il n'y a ni sucre, ni albumine.

En ce qui concerne les *poumons*, on constate dans l'ensemble de la submatité.

A *droite*, il s'y ajoute une diminution des vibrations localisée à la partie supérieure du poumon droit. L'auscultation fait entendre au sommet des craquèments.

A *gauche*, la respiration est légèrement diminuée.

La *radioscopie* confirme les signes trouvés à la clinique. A *droite*, le sommet ne s'éclaire pas, image en mie de pain, et sinus ne s'éclairant pas aux fortes inspirations. A *gauche*, sommet s'éclairant mal, hile chargé.

La recherche des signes de spécificité reste négative : les réflexes pupillaire, achilléen, rotulien sont normaux.

Il n'y a pas non plus de signes nets d'éthylisme.

Le 4 janvier, pas d'amélioration, les signes notés plus haut

n'ont pas changé. La température est en plateau à 39°5. Le point de côté splénique persiste.

On pense, la recherche du bacille de Koch dans les crachats étant restée constamment négative, à une septicémie. Une hémoculture pratiquée reste à son tour négative. En même temps on pratique un examen de sang dont on lira les résultats plus loin.

L'état du malade, malgré le traitement mis en œuvre, continue à s'aggraver.

Le 18 janvier quelques taches purpuriques apparaissent dans la région hépatique. Le 21 janvier le purpura s'étend.

Le 22 janvier le malade succombe.

La température à grandes oscillations est cependant restée en plateau pendant quelques jours. En général elle oscille entre 38°-39° et parfois même 40°.

Le pouls à son entrée à l'hôpital était à 100 pulsations, il descend le 11 janvier à 95, pour aller en s'accélégrant jusqu'à la mort, où il atteindra 135. La tension artérielle était à ce moment de 9-5.

Examens de sang :

Examen du 4 janvier 1932.

Globules rouges.....	1.945.000
Globules blancs.....	4.800
Hémoglobine au Fallquist : 40 %.	
Poly-neutro.....	27
Formes de transition : 10.	
Poly-baso	1
Poly-éosino	1
Cellules primordiales : 48	
Lymphocytes.....	3
1 hématie nucléée pour 100 globules blancs.	
Grands monos.....	14

Anisocytose et poikilocytose.

Moyens monos..... 6

Examen du 13 janvier 1932 :

Globules rouges..... 1.420.000

Globules blancs..... 1.600

Hémoglobine au Fallquist : 40 %.

Poly-neutro..... 31

Formés de transition : 6.

Poly-baso..... 0

Poly-éosino..... 0

Cellules primordiales : 50.

Lymphocytes..... 7

5 hématies nucléées pour 100 globules blancs.

Grands monos..... 1

Anisocytose et poikilocytose.

Moyens monos..... 5

Examen du 18 janvier 1932 :

Temps de saignement : 2 minutes 1/2.

Temps de coagulation : 10 minutes.

Signe du lacet négatif.

Globules rouges..... 1.285.000

Globules blancs..... 8.000

Hémoglobine au Fallquist : 40 %.

Poly-neutro..... 16

Formes de transition : 6.

Poly-baso..... 0

Poly-éosino..... 0

Cellules primordiales : 71.

Lymphocytes..... 4

6 hématies nucléées pour 100 globules blancs.

Grands monos..... 1

Moyens monos..... 2

Autopsie :

Le compte-rendu de l'autopsie pratiquée 24 heures après porte :

Poumons : à l'ouverture de la cage thoracique, les deux poumons adhèrent aux plèvres pariétales, surtout à droite où il y a coalétescence sur toute la hauteur. Ils présentent à la coupe des lésions de congestion marquée.

Aux sommets, il existe de nombreuses lésions rappelant les lésions de broncho-pneumonie, avec en certains points un début de fonte caséuse. Il n'y a pas, au niveau des hiles d'adénopathie importante.

Cœur : un peu de liquide s'écoule à l'ouverture du péricarde, qui ne présente rien de particulier. Le cœur est petit. Le ventricule droit est flasque et hypotonique. Il n'y a pas de lésions caractéristiques des orifices auriculo-ventriculaires et artériels.

Foie : poids 1.710 grammes. Il porte sur toute sa surface de multiples granulations que l'on retrouve dans la profondeur de l'organe, où il existe en plus de petits abcès miliaires.

Rate : poids 660 gr. Elle est augmentée de volume, adhérente, elle présente, elle aussi, de nombreuses granulations sur toute sa surface. Une incision faite pour prélever une pièce destinée à un examen histologique laisse sourdre un pus verdâtre.

Reins : droit, poids 210 gr. ; gauche, poids 220 gr. ; sont normaux.

Surrénales sont normales.

• Le cerveau ne présente pas non plus de lésions.

Examen microscopique :

Il s'agit microscopiquement d'une granulie typique avec prédominance pulmonaire et hépatique.

Sur un frottis de moelle, on trouve des éléments semblables à ceux trouvés dans le sang.

Et sur une coupe de foie, au niveau d'un nodule jeune, on note la présence de bacilles de Koch.

OBSERVATION II

(Marzullo et de Veer) (*Am. Journ. of med. Science*).

Le malade âgé de 30 ans, entre à l'hôpital parce qu'il tousse et qu'il manque de force.

La toux avait débuté, il y a environ trois semaines, elle s'accompagne d'une expectoration muco-purulente striée de sang.

La faiblesse est telle que le malade ne peut plus travailler. Rien à signaler dans le passé familial ni dans les antécédents personnels.

Examen physique :

L'homme, très renfermé, est incapable de donner une histoire détaillée de sa maladie.

Température : 103°2 Fahrenheit.

Pouls : 120.

Respiration : 26.

Il y a engorgement des ganglions cervicaux postérieurs.

On entend dans toute la hauteur des deux poumons une respiration rude, diffuse, avec des râles sibilants et ronflants.

On note seulement une diminution de la respiration au niveau du lobe supérieur droit.

Le foie est normal.

La rate est palpable.

L'examen des crachats est négatif.

A la radio, on note une congestion du lobe supérieur droit, probablement d'origine tuberculeuse.

La température ne change pas, elle est oscillante (103 -106°).

Examen du sang :

<u>G. R.</u>	<u>G. B.</u>	<u>Hémogl.</u> <u>%</u>	<u>Poly</u> <u>N.</u>	<u>P. M.</u>	<u>G. M.</u>	<u>Myébl.</u>	<u>M. N.</u>	<u>M. E.</u>	<u>Ind.</u>
2.840.000	57.000	38	39	4	2	15	35	3	2
	68	34	21	3	5	12	20	4	5
	65	30	23	2	6	9	52	3	5
	26	50	36	3	1	5	50	5	0
	7	40	18	2	2	9	65	4	0

P. N. : poly-neutro ; *P. M.* : petits monos ; *G. M.* : grands monos ; *Myébl.* : myéloblastes ; *M. N.* : myélocytes neutro ; *M. E.* : myélocytes éosino ; *Ind.* cellules non identifiées.

Autopsie :

Poumons : en plus d'adhérences pleurales nombreuses et solides, il existe une pneumonie tuberculeuse du lobe supérieur droit (pneumonie caséuse).

Au microscope, l'examen d'un fragment prélevé, révèle une quantité énorme de bacilles de Koch.

Rate : il y a un nombre considérable de granulations miliaires.

Il en est de même pour le foie.

Dans les autres organes il n'y a rien à signaler.

BIBLIOGRAPHIE

- Achard et Weil.* — Arch. de Méd. Exp., 1906, 71-84.
- Arist.* — Détermination du maximum d'activité du processus tuberculeux pulmonaire par la formule leucocytaire (Ekaterinoslavlkiy. Med. Zun., 1926).
- Achard et Loeper.* — Les globules blancs dans la tuberculose (Arch. de Biol., 1900, p. 1029, 1066).
- Bécart (Aug.).* — Le sang. Ed. Doin, 1927.
- Bennecker.* — Iéna, 1909.
- Bezançon et Weil.* — Un cas de leucémie myéloïde (Arch. Méd. Hôp., 1900, p. 804).
- Bezançon, Jong (de) et Serbonnes (de).* — La formule leucocytaire de la tuberculose dans ses rapports avec la poussée évolutive de la maladie (Arch. de Méd. exp. anat. path. Paris, 1900, XXII, p. 17).
- Bessemaus et Lambin.* — Monocytose et basopénie dans la tréponémario cunriculaire syphilitique et dans la tréponémario cunriculaire spontanée (Soc. Biol., 107, 267, 270, mai 1931).
- Les modifications de la formule leucocytaire du lapin au cours de son infection par le treponema pallidum ou cuniculi (Rev. belge Sc. Méd., 3, 717, 729, juin-juillet 1931).
- iBngold.* — Virchow's Arch., 234, 332, 1921.

Blacfan (K. D.). — Monocyte in active tuberculosis supravital studies of Blood (Am. J. Bio. Child, 37, 233, fév. 1929).

Bloodap et Houghton. — Arch. of intern. Med., mars 1931, 315, 325.

Bosc (J.-F.) et Carrieu. — Formule hémoleucocytaire dans le rhumatisme articulaire aigu (Soc. de Biol., 1913, LXXIV, 1388).

Bosc (J.-F.). — Inclusion leucocytaire du sang dans le R. A. A. (Soc. de Biol. Paris, 1913, LXXIV, 1322).

Brion. — Formules sanguines des différentes formes de tuberculoses pulmonaires. Thèse de Lausanne, 1925.

Cabot. — Traité.

Capuani (G. F.). — Monociti e reazioni bioumorali nell'infezione tubercolare (Clin. med. Ital., 61, 279, mai-juin 1930).

Carrieu (F.) et Serries. — A propos de la formule leucocytaire du sang des varioleux (Arch. Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier, II, 191-194, avril 1930).

Carron. — Otsch. Med. Woch., 1892 (Cité par Naegeli).

Chalier (J.) et Max-Marcel. — Annales de Méd., 1927, XXII, p. 189.

Chauffard et Boidin. — Soc. Méd. des Hôpit., 25 mars 1904, p. 319.

Clerc (A.). — Maladies des vaisseaux et des organes hématopoïétiques (Méd. Prat).

Clinique et Laboratoire. Etude hématologique de la grippe (Strasbourg Méd., 20 sept. 1929).

Courcoux et Ribadeau-Dumas. — Soc. de Biol., 22 oct. 1910, p. 150.

Crétin (A.). — De la nature des affections d'allure grippale jugée par la recherche de la myélocytémie (Soc. Méd. des Hôp., XIV, 21 mai 1920, p. 703).

Cunningham (R. S.), Sabin (F. R.), Sugiyama (S.) et Kindwal (J. A.).

- Role of monocytes in tuberculosis. (Bull. John Hopkins Hosp., janv. 1925, p. 37).
- Courmont et Montaguard.* — La leucocytose dans la variole (Soc. de Biol., 1900 p. 583 et 643).
- Decastello.* — Akute Leukemia und Sepsis (Wien. Ans. f. inn. Med., p. 17).
- Dietrich.* — Fol. hæmat., janvier 1912 (Cité par Nanta).
- Dock.* — The influence of complications of cood sears of Leukemia (Am. J. Med. Sci., 1904, 563 592).
- D'Ollnitz.* — La leucocytose dans la tuberculose et spécialement dans plusieurs formes de tuberculose infantile. 8° Paris, 1903.
- Domingez.* — Contribucion al estudio de la formula hemo-leucocytasia en la tuberculosis humana (Actas y trab. ad II^e Cong. Med. Ma. Habana, 1911).
- Dominici et Rubens-Duval.* — Réaction de la rate du cobaye tuberculeux (Ann. de méd. expér., 1906, 58-70).
- Dominici.* — Sur la transformation myéloïde de la rate (Soc. de biol., 1900, 73-74; 851-949).
- Dopter.* — Soc. de Biol., 29 juillet 1904, p. 787.
- Duferré.* — Contribution à l'étude de la formule hémo-leucocytaire dans la tuberculose humaine, son utilisation pour le pronostic. Thèse Bordeaux, 1911.
- Durrel (W. J.).* — Clinical value of neutrophil nucleus index lymphocytes in tuberculosis (New-Orleans M. and Surg. janv. 1929, p. 50).
- Elsner and Groat.* — Am. J. of Med. Soc., mars 1901, p. 271.
- Engel.* — Dtsch. Med. Woch., 1897 (Cité par Naegeli).
- Faure-Beaulieu.* — Eléments figurés du sang et tuberculose (Rev. de la tub., 1911, p. 157).
- Feiling.* — The Lancet, 12 juillet 1913, p. 71.
- Geiger (J. T.).* — Demonstration that reserve supply of mono-

cytes is increased in tuberculosis animal (Am. Rev. Tuber., 23 janv. 1931).

Hayem. — Traité.

Halbron. — Le sang dans la tuberculose (Rev. de la Tub., 1903, p. 319).

Hamil (B. M.). — Tuberculosis in infant and children white blood cells count evaluation of monocytes, lymphocytes ratio by supravital staining method (Am. J. Dis. Chil., mai 1911, p. 41).

Hirschfeld und Tobias. — Deut. Med. Wsch., 1902, 6 février (cité par Nanta).

Herz. — Wien. Klin. Wsch., 1926, 835 (cité par Naegeli).

Hillmair. — Fol. hoemat., Leipzig, 32, 129 (cité par Naegeli).

Hildebrandt (W.). — Etudes cliniques et hématologiques sur l'influenza et la grippe dite Espagnole (Zeits. f. Klin. Med., XCI, 21 janv. 1926).

Jedlicka (W.). — Le sang, p. 10, 1928.

Jimeus-Asna. — La formule leucocytaire de la tuberculose, réaction leucocytaire de défense (Arch. Esp. de phys., mai 1920).

Jousset. — Soc. Méd. des Hôp., 1905, p. 499.

Jungman und Grosser. — Ib. Kinderheilk., 73-586 (cité par Naegeli).

Junker. — Virchow's Arch., 1900 (cité par Nanta).

Kauner. — Les leucocytes dans la diphtérie (Univ. of. Pensyl. Med. Bul., 1908, p. 100).

Krumbhaar. — Am. J. Med. Soc., 1926, p. 519.

Labbé (M.) et Agasse-Lafont. — Anémie pernicieuse et tuberculose (Soc. Méd. Hôp., 19 juin 1908, p. 889).

Lebœuf (A.) et Garribier (A.). — La formule hémoleucocytaire dans la spirochétose humaine au Moyen-Congo (Bull. Soc. Path. Exo., Paris, 1919).

Lehman. — Wirchw's Arch., 246 (Cité par Naegeli).

- Lemaire* (de Louvain). — Rapport au Congrès de Médecine de Paris, 1922, p. 431.
- Lesné* (E.) et *Clerc* (A.). — Journ. de Phys. et de Path. gén., 1906, n° 1, p. 93.
- Lichtheim*. — Dsch. Med. Woch., 30 sept. 1897 (cité par Nanta).
- Mac-Kay*. — A case of rhumatic fever with myelocytic leucocytosis (The Lancet, CCXIV, 1928).
- Marzullo* et *Veer* (de). — Tuberculose simulant une leucémie aiguë (Ann. J. Méd. Sc., 182, p. 372).
- Monekeberg*. — Zur komplikation myeloisher Leukamia durch tuberculosis (Zentralb. fur allg. Path., 1912, cité par Naegeli).
- Morse*. — Boston Med. J., 1895 (cité par Naegeli).
- Mullern* and *Grossman*. — Zieglers Beiträge, 1912 (cité par Nanta).
- Naegeli*. — Blutkruakeiten and Blutbilder, 1931.
- Nauta*. — Arch. des Mal. du cœur, 1913, p. 38.
- Papassis* (P.). — La leucocytose dans la tuberculose. Thèse Paris, 1923, n° 151.
- Pater* et *Rivet*. — Un cas d'anémie pernicieuse symptomatique au cours de la tuberculose chronique (Trib. Méd., 23 avr. 1905).
- Pavillard*. — Recherche sur la leucocytose dans la tuberculose pulmonaire. Thèse Paris, 1900.
- Pissavy*, *Bernard* et *Salmon*. — Leucémie aiguë et tuberculose (Soc. Méd. Hôp., 1923, 47, 1066).
- Quentin*. — Cas de leucémie atypique et ses relations avec la tuberculose (Soc. Méd. des Hôp., 1924, 48, 1931).
- Quincke*. — Leucémie et tuberculose miliaire (Dcht. f. Klin. Med., 1922. Cité par Elsner et Groat).
- Raventos*. — Les variations de la formule leucocytaire dans la tuberculose (Rev. Cien. Med. Barcelone, 1912, p. 145).

- Requin (J.)*. — Leucocytes anormaux dans le sang du syphilitique. Thèse Paris, 1921-1922.
- Ribadeau-Dumas et Poisot*. — Anémies graves au cours des maladies infectieuses aiguës (Presse Médicale, 18 mai 1907).
- Rogers (P. M.)*. — Study of blood monocytes in children with tuberculosis (New-England. J. Med., 198, p. 150).
- Sabin (F. R.)*, *Doan* and *Forkner*. — Biological reaction to chemical fraction from human tubercle bacilli, identification of specific maturation factor for monocytes and epithelial cells and analysis of role of monocytes in resistance to tuberculosis (Nat. Tub. A. Fr., 24, 1928).
- Sabrazès*. — Le sang dans la scarlatine (Strasbourg Médical, n° 19, 5 oct. 1925).
- Le sang des typhiques (Arch. des mal. du cœur).
- Sabrazès et Massias (C.)*. — Morphologie du sang dans la variole (Arch. des mal. du cœur, Paris, XVI, 777-793).
- Sacquépée*. — Arch. de Méd. Exp. et d'An. Path., 1902, p. 100.
- Stephani (T. et J.)*. — Sur la formule leucocytaire dans la tuberculose (Rev. de la Tub., 1924, n° 2, 191).
- Sicard*. — Arch. de Méd. Exp. et d'An. Path., 1905, p. 135.
- Simon*. — Arch. de Méd. Exp., 1903, p. 763.
- Strattman*. — Dtsch. Med. Wochr., 1899 (cité par Naegeli).
- Sussman*. — Leucémie et tuberculose (The Practitioner, 1903, p. 536).
- Tamow*. — Med. Klin. Berlin, 1921, 1024.
- Tixier*. — Anémie grave du type pernicieux chez un tuberculeux (Rev. de la Tub., juin 1909, n° 6).
- Teeter*. — J. Am. Med. Ass., 1907, n° 7.
- Türk*. — Blut bei akuten Infektionskrankheiten (Wien. 1898, cité par Naegeli).
- Weil (P.-E.)*. — Le sang et l'hématopoïèse dans l'infection varicelleuse. Thèse Paris, 1900-1901.

Weil (P.-E.) et Coste. — Leucémie et tuberculose (Soc. Méd. des Hôp., 1921, 41, 1019).

Weil et Roubier. — Leucocytes dans la varicelle (Soc. de Péd., 1909).

Wiechman (E.). — Miliärtuberkulose und sekundäre Myeloblastose (Med. Klin. Berlin, 1922, 1086).

Wibe. — Arch. of Pedia. New-York, 1906 (Cité par Naegeli).

